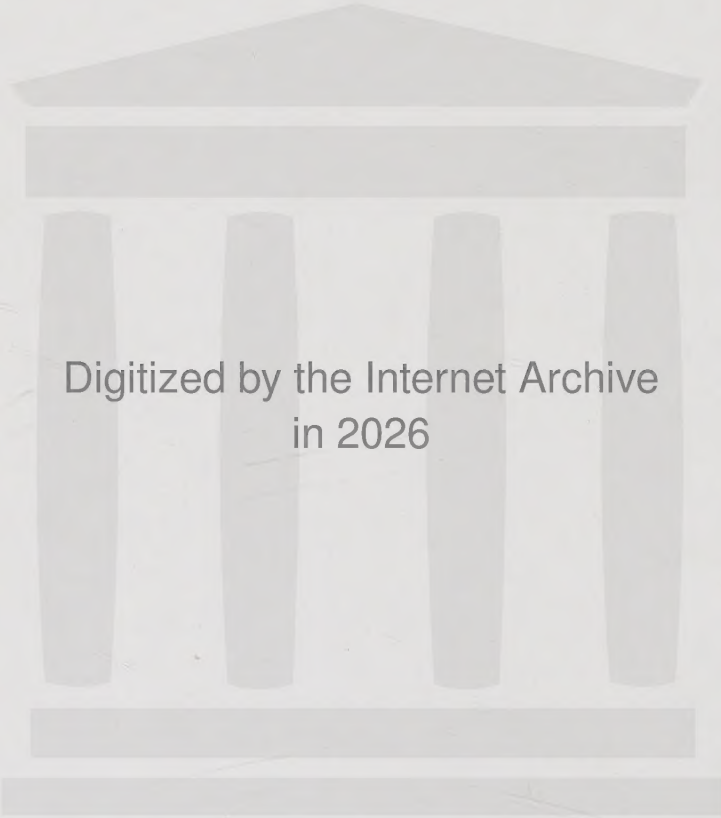


Kontrolluntersuchung der Therapie bei Kindern mit chronischer Harnwegsinfektion

Andreas Kölling

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551905_0014

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.Klaus Betke

Kontrolluntersuchung der Therapie bei Kindern

mit chronischer Harnwegsinfektion

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Andreas Kölling

aus

München

Jahr

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Dozent Dr.Franz Daschner

Mitberichterstatter: Professor Dr.Klaus Betke

Dekan: Professor Dr.Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.4.1975



"Natura sanat,
medicus adiuvat."

Meinen lieben Eltern zugewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung	S. 5
II.	Patientengut	S. 6
III.	Methode	S. 7
	1. Testablauf	S. 7
	2. Biologische Versuche	S.12
IV.	Auswertung	S.12
	1. Insgesamt beteiligte Patienten	S.12
	2. Patienten unter Dauertherapie	S.14
	3. Gründe für die Nichteinnahme der verordneten Medikamente	S.16
	4. Rezidivhäufigkeit pro Jahr	S.17
V.	Diskussion	S.19
	1. Zum Aussagewert der ausgewählten Methode der Kontrolluntersuchung	S.19
	2. Beurteilung von anderen in der Literatur angegebenen Methoden von Kontrolluntersuchungen	S.21
	3. Besprechung der Ergebnisse	S.21
VI.	Zusammenfassung	S.24
VII.	Literaturverzeichnis	S.25

KONTROLLUNTERSUCHUNG DER THERAPIE BEI KINDERN MIT CHRONISCHER HARNWEGSINFEKTION

I. Einleitung

Die vorliegende Untersuchung entstand aus einer Fragestellung, die sich ergab anhand der klinischen Erfahrung, die nach der langjährigen Laufzeit der Pyelonephritis (PN) - Sprechstunde der Kinderklinik der Universität München mit Kindern gesammelt werden konnte, die an chronischer Harnwegsinfektion (HWI) leiden und deswegen unter Dauertherapie stehen: werden die Therapieanweisungen befolgt oder stellt die mangelnde Mitarbeit der Patienten, bzw. deren Eltern einen ernstzunehmenden Faktor dar, der bei der Beurteilung von Therapieerfolgen und Rezidivhäufigkeit in Betracht gezogen werden muß.

Bei genauer Befragung der Eltern sowie erkennbar an der Stellung, die manche von ihnen zu der Erkrankung der Kinder bezogen, ließ sich mit Sicherheit vermuten, daß Rezidive nicht nur abhängig sind von vom Patienten unabhängigen Faktoren wie Erregerwechsel und Resistenzausbildung, sondern auch von der Regelmäßigkeit der Tabletteneinnahme (1,2). Da die chron.HWI bei Beteiligung des Nierenparenchyms, insbesondere bei PN, durch Beeinträchtigung der Nierenfunktion verminderte Lebenserwartung zur Folge hat (3), ist es von größter Bedeutung, die Krankheit über längere Zeit medika-

mentös zu behandeln. Da die Krankheit symptomarm verlaufen kann (4), besteht die Gefahr, daß den Eltern die objektiven Folgen wegen der geringen subjektiven Beschwerden nicht genügend bewußt sind, weswegen die Langzeittherapie nicht mit der notwendigen Genauigkeit durchgeführt wird.

Es handelt sich bei dieser Untersuchung um die erste dieser Art, die an Patienten mit chron.HWI im Kindesalter durchgeführt wurde; andere Autoren beschäftigten sich bislang fast ausschließlich mit streptokokken-bedingten Entzündungen der oberen Luftwege und mit Tbc, deren gravierende Spätfolgen ähnlich denen bei chron.HWI eine konsequent durchgeführte Therapie notwendig machen (5,6,7).

II. Patientengut

Die Untersuchung wurde durchgeführt an 346 Patienten der PN-Sprechstunde, die sich im April 1972 in Behandlung befanden. Es handelte sich um alle Knaben und Mädchen der Sprechstunde mit Ausnahme von Säuglingen, die wegen ihres Alters nicht in Frage kamen, da bei ihnen der Urin nur mit Schwierigkeiten gewonnen werden kann.

Das Alter bewegte sich zwischen 1 1/2 und 13 1/2 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 6 1/4 Jahre. Von den Kindern waren 259 Mädchen und 87 Knaben; bei den 93 unter Therapie stehenden Kindern, über die wir unsere Aussagen machen, entspricht das Verhältnis zwischen erkrankten Mädchen und Knaben der durchschnittlichen Verteilung der chron.HWI jenseits der Säuglingszeit, nämlich Mädchen zu Knaben wie 6:1 (80:13) (8).

Von den 93 Patienten war z.Zt. der Untersuchung 60 Patienten Nitrofurantoin (47 Furadantin^R, 13 Ituran^R) verordnet worden,

11 Patienten eine Sulfonamid-Trimethoprim-Kombination (Bactrim^R), 11 Patienten Ampicillin (10 Binotal^R, 1 Amblosin^R), 6 Patienten Nalidixinsäure (Nogram^R), 4 Patienten Propicillin (Baycillin^R) und schließlich einem Patienten Cephalexin (Oracef^R).

III. Methode

Da der Urin, den die Kinder in der PN-Sprechstunde abgeben, für unsere Zwecke nicht geeignet ist, weil das Medikament 3 Tage vor der Sprechstunde abgesetzt wird und somit nicht mehr im Urin nachzuweisen ist, mußten wir eine Methode ausarbeiten, die die Bedingungen der leichten Handhabung und des geringen Aufwands erfüllte, außerdem nicht den Charakter einer Kontrolluntersuchung hatte, um eine Beeinflussung der Eltern zu vermeiden. Die Patienten sollten ihn zuhause durchführen können; wegen der Vielzahl der Patienten sollte er leicht auswertbar sein.

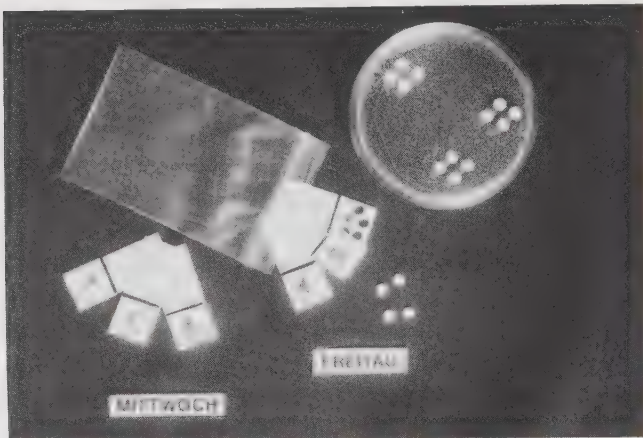
1. Testablauf

Aus Filterpapier⁺ wurden Streifen vom Format 2 mal 5cm herausgeschnitten. Da dieses Papier in den Patientenurin getaucht werden sollte, die Konzentration des auf den Streifen gelangten Urins aber nicht durch Diffusion vermindert werden sollte, wurde die größere Hälfte, also 2 mal 3cm des Streifens in flüssiges Paraffin⁺⁺ getaucht. In diesen Bezirk konnte nun nichts mehr hineindiffundieren. Außer-

+ Schleicher&Schüll, Herst.Nr.2668

++ Merck, Darmstadt; Art.Nr.7153. DAB 7, Erst.P. etwa 56-58°C

dem konnten die Eltern den Streifen an dieser Stelle anfassen, wenn sie ihn in den Urin tauchten. Von den derart präparierten Streifen schickten wir den Eltern 6 Stück, von denen jeweils drei in roter und schwarzer Schrift von 1 bis 3 numeriert worden waren



Die zum Test versandten Streifen

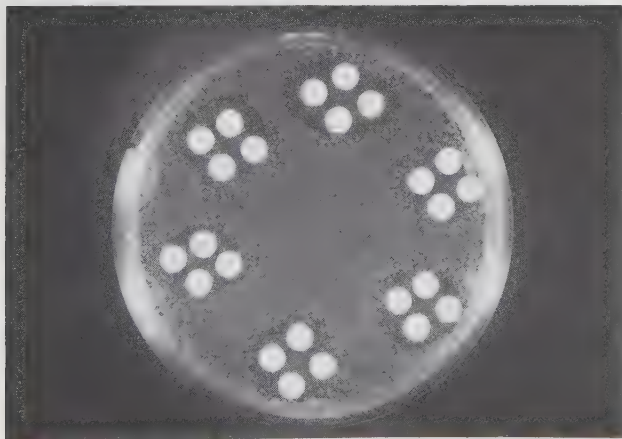
Abb.1

In dem Begleitbrief bezeichneten wir als Zweck der Untersuchung - um uns der Mitarbeit der Eltern zu versichern - eine Funktionsprüfung der Nieren.

Die Eltern tauchten nun jeweils einen Streifen in den ersten Morgenurin, in den Urin vor dem Mittagessen und in den Urin vor dem Schlafengehen; dies an zwei Tagen mit einem Tag Zwischenraum. Wir wählten diese drei Zeitpunkte, da das Ausscheidungsmaximum für die jeweils nach dem Essen eingenommenen Medikamente innerhalb dieses Zeitraums liegt. So fanden THOMPSON et al. (9) das Ausscheidungsmaximum für Nitrofurantoin bei 2 - 4 Stunden nach der Einnahme, WALTER et al. (10) bei 3 - 4 Stunden.

Die mindestens eine Nacht - vor Sonnenlicht geschützt - getrockneten Streifen schickten die Eltern in einem beigefügten Plastikbeutel wieder an uns zurück. Wir stanzen aus der in den Urin getauchten Fläche des Streifens mit einem einfachen Bürolocher jeweils 8 Plättchen vom Durchmesser 0.5cm aus. Zur Auswertung der uns von 298 Patienten zurückgesandten 1788 Streifen waren Agarplatten mit Oxoid-Agar⁺ hergestellt worden. Auf jeder Platte befanden sich 6ml des Agars; die Platten waren Petrischalen aus Plastik mit einem Durchmesser von 9cm.

Die eine Hälfte der Gesamtzahl der Platten wurde mit *Escherichia coli* - dem häufigsten Erreger der chron.HWI (4) - vom Typ O 106, die anderen mit *Bacterium subtilis* beimpft.

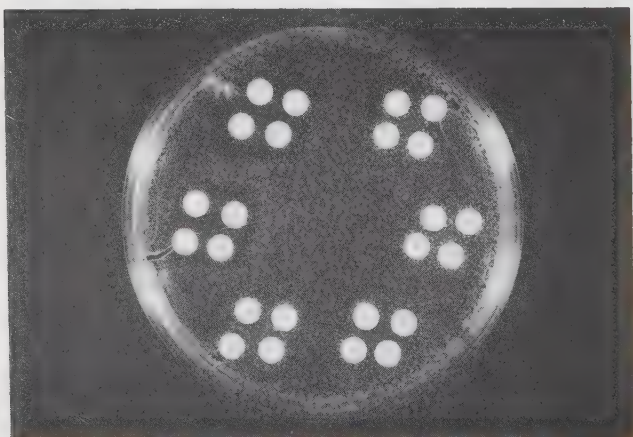


Die Anordnung der aus den Streifen ausgestanzten Plättchen

Abb.2

+ D.S.T.-Agar; Oxoid Ltd., London, S.E.1; Code CM 261

Die Bakterien befanden sich in einer Bakteriensuspension; sie waren mit einer Drahtöse von einer Nähragarplatte, auf der sie bei 4⁰C im Kühlschrank aufbewahrt wurden, in die Nährflüssigkeit⁺ gebracht worden, in der sie 5 Stunden bei 37⁰C bebrütet wurden. Nach dieser Zeit wurde die Suspension von E.coli 1:10⁴ fach mit der Bouillon verdünnt, Bact.subt. 1:10² fach. Auf die derart vorbereiteten Platten wurden die ausgestanzten Plättchen in Kleeblattform gelegt. Je 6 "Kleeblätter", von jeder Urinabnahme eines, wurden auf je eine Platte mit E.coli und eine Platte mit Bact.subt. aufgebracht. Diese Platten wurden 16 Stunden im Brutschrank bei 37⁰C bebrütet.



Hemmhofpositive und hemmhofnegative "Kleeblätter"

Abb.3

+ Bacto Brain Heart Infusion; Difco Laboratories, Detroit, Michigan, USA. Final ph 7.4 at 25⁰C, 3.7 gr/looml

Nach dieser Zeit hatte sich ein Bakterienrasen gebildet, der den Agar vollständig bedeckte, größere und unregelmäßige Freiräume nicht der Zufälligkeit der Verteilung der Bakterien zuzurechnen waren, sondern der Einwirkung des in den Agar diffundierenden Medikaments. Längere Aufbewahrung im Brutschrank veränderte das Ergebnis nicht.

Die Hemmhöfe, die sich um die Plättchen herum gebildet hatten, zeigten uns, ob der Patient sein Medikament genommen hatte oder nicht.

Die Empfindlichkeit der Reaktion hatten wir vorher getestet.

Empfindlichkeit der Untersuchungstechnik

Medikament	kleinste hemmhof-positive Konzentration (mcg/ml)	
	E. coli	Bact. subtilis
Nitrofurantoin	10	20
Nalidixinsäure	10	10
Cephalexin	20	10
Gentamycin	1	1
Ampicillin	3	2
Chloramphenicol	1	10
Sulfonamid	20	-

Tab.1

In Lösungen mit bestimmter Konzentration der Medikamente wurden die zum Test verwendeten Streifen eingetaucht, über Nacht lichtgeschützt getrocknet, Plättchen ausgestanzt und in oben beschriebener Art auf die Agarplatten gelegt. Von besonderer Bedeutung war für uns die Empfindlichkeit der Bakterien auf Nitrofurantoin, da dies bei der Behandlung von chron.HWI wegen seiner guten Eignung am meisten Verwendung findet (10,11).

2. Biologische Versuche

In zwei biologischen Versuchen wurde die Nachweismöglichkeit nachgeprüft. Dabei nahm eine Gruppe von 20 22-50jährigen Personen beiderlei Geschlechts eine Tablette Furadantin^R 100mg am Abend nach dem Essen ein und tauchte einen Streifen in den ersten Morgenurin. Hierbei konnte bei 18 Personen ein Hemmhof festgestellt werden; die restlichen zwei Personen hatten am Abend noch ungefähr einen Liter Flüssigkeit zu sich genommen, sodaß das Medikament in einem Ausmaß verdünnt wurde, welches den Nachweis unmöglich machte. Im zweiten biologischen Versuch verabreichten wir 10 Kindern der chirurgischen Abteilung, die zu der Zeit kein Medikament bekamen, Furadantin^R 5mg/kg verteilt über den Tag: am Abend nach dem Essen, morgens nach dem Frühstück und mittags nach dem Essen. Wir nahmen jeweils den ersten Morgenurin, den Urin vor dem Mittagessen und vor dem Schlafengehen ab und werteten ihn nach unserer Methode aus. Hierbei ließ sich das Medikament bei allen Kindern regelmäßig nachweisen.

IV. Auswertung

1. Insgesamt beteiligte Patienten

Von den insgesamt am Test beteiligten 346 Patienten antworteten 298 (86.2%) auf unseren Brief, in dem wir auf die Wichtigkeit der Untersuchung für das erkrankte Kind hingewiesen hatten. Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung von uns betreut, die Mehrzahl (241, i.e. 69%) stand jedoch nicht mehr unter medikamentöser Therapie.

Beteiligung der Patienten am Test

	Patienten unter Medikation		Patienten ohne Medikation	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Es haben geantwortet	98	93	194	83
nicht geantwortet	7	7	41	17

Abb.4

Die Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung noch unter Dauertherapie befanden, beteiligten sich in einem höheren Prozentsatz am Test, nämlich mit 93%, als die Patienten ohne Medikation: hier waren es nur 83%. Auch die Streifen der Patienten ohne Medikamenteneinnahme wurden auf die vorher beschriebene Art auf Medikamente hin untersucht. Dabei ergab sich bei 3 von dem 200 Patienten dieser Gruppe ein der Erwartung zuwiderlaufendes Ergebnis, d.h. die Plättchen waren hemmhofpositiv. Durch mündliche Befragung, in einem Fall durch Mitteilung der Mutter auf dem den Streifen beigefügten Antwortbogen konnte gesichert werden, daß diese Hemmhöfe durch Antibiotikum-Einnahme wegen Infektionen anderer Genese, z.B. "Halsentzündung", hervorgerufen worden waren.

2. Patienten unter Dauertherapie

105 Kinder standen zur Zeit der Untersuchung unter Dauertherapie. 93 der Kinder konnten von uns zuverlässig hinsichtlich ihres Einnahmeverhaltens kontrolliert werden.

ERGEBNIS DER THERAPIEKONTROLLE

	Anzahl der Kinder	%	Anzahl der Rezidive pro Jahr	Signifikanz
KINDER UNTER DAUERTHERAPIE	93	100		
MEDIKAMENT				
REGELMÄßIG	30	32.2	3.9	$p < 0.20$ $p < 0.01$ $p < 0.001$
UNREGELMÄßIG	36	38.7	4.8	
NICHT EINGENOMMEN	27	29.1	7.2	

Abb.5

Von diesen 93 Kindern nahmen 30 das Medikament regelmäßig ein, d.h. jedes der 6 Kleeblätter war hemmhofpositiv. 36 Kinder nahmen das Medikament nicht regelmäßig ein, d.h. es konnten nur zwischen einem und fünf Hemmhöfe nachgewiesen werden. 27 Kinder nahmen das Medikament nicht ein, d.h. es konnte in keinem Fall ein Hemmhof nachgewiesen werden. Die Kinder der ersten und letzten Gruppe zeigten charakteristische Unterschiede in der Rezidivhäufigkeit. Für Nehmer war bezeichnend das Auftreten von Rezidiven nach Absetzen der Therapie, für Nichtnehmer zeigte sich ein Auftreten unabhängig von der Medikation.

Rezidive nach Absetzen der Dauertherapie

H. Doris, 61 1/2 Jahre
Chron. Harnwegsinfektion

↓ Rezidiv



Abb. 6

Rezidive trotz 'Dauertherapie'

H. Helga, 13 Jahre
Chron. Harnwegsinfektion

↓ Rezidive

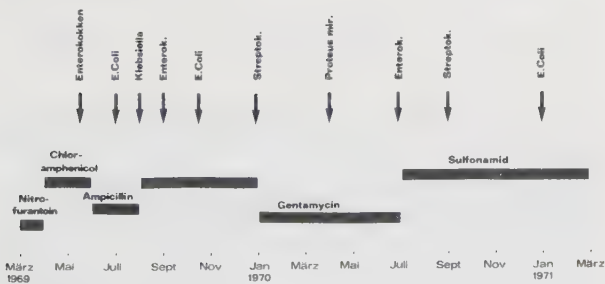


Abb. 7

Zu den 93 Patienten kamen drei Kinder dazu, bei denen das Medikament wegen des Tests von den Eltern abgesetzt wurde; wir hatten in dem Brief bewußt nichts von Medikamenten erwähnt, merkten jedoch an der Reaktion mancher Eltern, die anriefen und sich erkundigten, ob die Tabletteneinnahme den Test beeinflussen würde, daß die Frage der Einnahme zum Problem geworden war. Da wir uns aber ohnehin mit den Eltern der Nichtnehmergruppe persönlich in Verbindung setzten, um die Gründe der Nichteinnahme herauszufinden, konnten wir diese Patienten herausfinden. In dem Mahnbrief, den wir an alle Eltern schickten, die sich nicht an dem Test beteiligt hatten, fügten wir dann ein, daß die Tabletteneinnahme keinen Einfluß auf den Test habe. Auf dem Antwortbogen, den uns die Patienten mit den Streifen zurückschickten, war auch die Frage nach dem Datum der beiden Testtage enthalten, sodaß wir bei zwei weiteren Patienten die Nichteinnahme auf einen anderen Grund als auf Unzuverlässigkeit zurückführen konnten: sie hatten wegen der bevorstehenden PN-Sprechstunde in der Klinik das Medikament abgesetzt. Bei 7 Patienten (6.7% von 105 Patienten) mußten wir leider trotz Ermahnung und nochmaligem Hinweis auf die Wichtigkeit der Untersuchung für die Gesundheit des Kindes vergeblich auf Antwort warten.

3. Gründe für die Nichteinnahme der verordneten Medikamente

Von den 27 Patienten der Nichtnehmergruppe antworteten 12 der Eltern bei der persönlichen Befragung nach den Gründen für die Nichtbeachtung der ärztlichen Verordnung, sie hätten vergessen, dem Kind die Medikamente zu geben. 4 Eltern beriefen sich auf die Symptomlosigkeit ihrer Kinder, 4 behaupteten, ihr Kind werfe die Tabletten fort; bei 3 Patienten hätte der Hausarzt die Medikamente abgesetzt. 2 Eltern berührten mit ihrem Vorgehen ein allgemeines Problem der Langzeittherapie, indem sie das Medikament wegen des ausbleibenden Erfolges selbst absetzten. Bei einem Patienten wurde die Nichtgabe damit begründet, daß das Kind immer erbräche, wenn es das Medikament einnehme; Nebenwirkungen

machen damit nur einen geringen Teil der Ursachen der mangelhaften Tablettengabe aus. Bei einem anderen Patienten wurde angegeben, daß die Tabletten immer dann nicht gegeben würden, wenn das Kind Beschwerden wie Bauchweh, Kopfschmerzen etc. habe.

Gründe für das Nichteinnehmen verordneter Medikamente

"Ich habe VERGESSEN , das Medikament zu geben!"	12
"Mein Kind hat doch KEINE SYMPTOME mehr!"	4
"Mein KIND WIRFT die TABLETTEN FORT !"	4
"Mein HAUSARZT hat das MEDIKAMENT ABGESETZT !"	3
"Die TABLETTEN HELFEN doch NICHTS !"	2
"Mein Kind ERBRICHT wegen der Tabletten!"	1
"Wenn mein Kind BAUCHWEH hat, gebe ich KEIN MEDI - KAMENT !"	1
Summe	27

Abb.8

4. Rezidivhäufigkeit pro Jahr

Um die Aussagefähigkeit unserer Ergebnisse zu erhärten, errechneten wir die Mittelwerte der Rezidive pro Jahr für die drei unterschiedenen Gruppen. Bei der Bewertung der Keimzahlen als Rezidive wurde von uns die klassische Definition von KASS (12) verlassen, nach der die für die Krankheit bedeutsamen Keimzahlen bei einer Konzentration von über 10^5 Keimen/ml Urin liegen, da die Wichtigkeit von "nicht signifikanten" Keimzahlen inzwischen von ABOIT (13),

MÜSSNER (14) und HÖFFLER (15) nachgewiesen und von DASCHNER et al. (16) weiter gesichert werden konnte.

Dabei ergab sich bei den Nehmern ein Wert von 3.9 Rezidiven pro Jahr, bei den unregelmäßigen Nehmern ein Wert von 4.8 und bei den Nichtnehmern von 7.2 Rezidiven pro Jahr. Hierzu interessierte uns die statistische Signifikanz der Unterschiede der Mittelwerte. Wir verwendeten dazu die einfache Varianzanalyse (student-t-Methode), eine Methode zur Unterschiedsprüfung von Mittelwerten. Wir zogen die Unterschiede der Werte innerhalb der Gruppen ebenfalls in Betracht und erhielten die Abweichung vom Mittelwert durch die Standardabweichung; zum anderen prüften wir die Hypothese, daß sich die Mittelwerte der Gruppen unterschieden. Ergibt sich z.B. eine Unterscheidung auf dem 1%-Niveau ($p < 0.01$), bedeutet dies, daß sich in einer Menge von 100 Werten ein Wert befindet, der keinen Unterschied zur anderen Menge aufweist, sich also negativ zur aufgestellten Hypothese verhält.

Es ergeben sich folgende Werte: die Mittelwerte der Nehmer unterschieden sich von denen der unregelmäßigen Nehmer auf dem 20%-Niveau ($p < 0.20$), die der unregelmäßigen Nehmer zu denen der Nichtnehmer auf dem 1%-Niveau ($p < 0.01$); im Vergleich der Nehmer mit den Nichtnehmern war $p < 0.001$. Das bedeutet, daß die beiden letzten Unterschiede statistisch signifikant sind.

Wir berechneten dasselbe auch für die Rezidive gemäß der Definition von KASS, d.h. Monokulturen mit mehr als 10^5 Keimen pro ml Mittelstrahlurin. Hierbei ergab sich für die Nehmer ein Wert von 2.26 Rezidiven pro Jahr, für die unregelmäßigen Nehmer von 3.48 Rezidiven pro Jahr und für die Nichtnehmer von 4.32 Rezidiven pro Jahr. Der Unterschied zwischen Nehmern und Nichtnehmern war auf dem 0.0025-Niveau signifikant; die Unterschiede zwischen unregelmäßigen Nehmern und Nehmern ($0.10 > p > 0.05$) und unregelmäßigen Nehmern und Nichtnehmern ($0.20 > p > 0.15$) waren nicht signifikant.

V. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Eltern von Kindern mit chron.HWI genügend Sorge darauf verwendeten, daß die Kinder die für sie im Hinblick auf die Spätfolgen notwendigen Antibiotika und Chemotherapeutika in der vorgeschriebenen Regelmäßigkeit einnahmen.

1. Zum Aussagewert der ausgewählten Methode der Kontrolluntersuchung

Der Nachweis von Medikamenten im Urin kann mißlingen, wenn der Patient große Mengen von Flüssigkeit zu sich genommen hat, weswegen die Konzentration der Substanz im Urin unter die Grenze der Nachweisbarkeit fällt (siehe Ergebnis des ersten biologischen Versuchs). Zum zweiten kann der Nachweis mißlingen, wenn der Patient zwischen den angegebenen Zeiten der Urinabnahme Urin gelassen hat, die Konzentration ebenfalls unter die Grenze der Nachweisbarkeit fällt (z.B. Tabletteneinnahme gegen 7 Uhr morgens, Konzentrationsmaximum bei Furadantin zwischen 9 und 11 Uhr, in dieser Zeit Ausscheidung des Medikaments, weswegen im Mittagsurin dann nichts mehr nachzuweisen ist; eine andere Möglichkeit - vor allem bei Kleinkindern - ist das Einnässen in der Nacht). Zum dritten, wenn die vorletzte Tablette nicht mehr und die letzte Tablette noch nicht nachweisbar ist (die Mittagstablette am Abend schon ausgeschieden ist, die Abendtablette aber vor dem Schlafengehen noch nicht nachweisbar ist). Hypothetischerweise könnten nun alle diese Faktoren zusammenkommen und aus einem Nehmer vom fehlenden Nachweis her einen Nichtnehmer machen. Dem ist jedoch entgegenzuhalten: - es konnte durch persönliche Befragung der Gruppe der Nichtnehmer gesichert werden, daß hier kein Fehler in der Beurteilung der Tabletteneinnahme vorlag;

- Patienten mit Enuresis wurden ausgeschlossen; wir hatten auf dem Antwortbogen danach gefragt und bei keinem Patienten eine diesbezügliche Antwort bekommen;

- es war aus den statistisch signifikanten Unterschieden in der Rezidivhäufigkeit zwischen den Gruppen, einer Auswirkung des Einnahmeverhaltens auf den Krankheitsverlauf, eine Bestätigung der getroffenen Klassifizierung zu entnehmen. Ob die Eltern die Streifen überhaupt eingetaucht hatten, ließ sich an dem Zustand des Streifens ablesen: eingetauchte Streifen waren nicht mehr weiß, sondern die Beschriftung war deutlich verwischt worden. Die Farbe der Schrift beeinflusste den Test nicht. Von den Patienten unter Dauertherapie bekamen wir alle Streifen eingetaucht zurück.

Die Art der Trocknung der Streifen war auf dem Begleitschreiben vermerkt. Zudem testeten wir Streifen, die im Tageslicht getrocknet worden waren und fanden keine grundsätzliche Veränderung der Nachweismöglichkeit.

Die Streifen der Patienten, die ein Medikament verordnet bekommen hatten, trafen spätestens zwei Wochen nach Beendigung des Urintests bei uns ein. Eine Beeinflussung der Auswertung durch die verlängerte Aufbewahrungszeit konnte ausgeschlossen werden durch einen eigenen Versuch. Wir bewahrten dazu eingetauchte und getrocknete Streifen zwei Wochen in Silberfolie bei Zimmertemperatur auf und konnten noch bei allen Medikamenten diese im vorher getesteten Maße nachweisen.

Der auch von HARVEY (17) benutzte DST-Agar von Oxoid erwies sich als derjenige, auf dem sich die geringste Konzentration der Medikamente nachweisen ließ. Eine Verminderung der Agar-menge unter 6ml pro Platte führte wegen der Austrocknung des Agars zu Diffusionsschwierigkeiten der Medikamente in den Agar. Die Menge von 6ml war die günstigste, da hier der Diffusionsraum für das Antibiotikum möglichst gering gehalten wurde bei gleichzeitiger Vermeidung der Gefahr des Austrocknens, d.h. Verminderung der Diffusion.

2. Beurteilung von anderen in der Literatur angegebenen Methoden von Kontrolluntersuchungen

Für die vorliegende Untersuchung war weder die Methode der Tablettenzählung (18), noch die der direkten Urinuntersuchung (18), noch die des Interviews (6) möglich, da die Patienten teilweise sehr weit vom Untersuchungsort entfernt wohnten, sodaß sich der persönliche Kontakt auf die eigentliche ärztliche Untersuchung in der PN-Sprechstunde beschränken mußte. Außerdem wurden diese Methoden der Therapiekontrolle bis auf die Urinuntersuchung als nicht zuverlässig erkannt (6,7,18,19,20). Der Urin, den die Patienten anlässlich jeder Untersuchung im Labor abgaben, war jedoch für unsere Zwecke nicht geeignet, da die Patienten drei Tage vor der Sprechstunde das Medikament absetzen müssen, um eine einwandfreie bakteriologische Beurteilung des Urins zu gewährleisten.

Die zum Nachweis verwendeten Bakterien *E.coli* O 106 und *Bact.subt.* wurden aufgrund ihrer Empfindlichkeit auf die in der Praxis der Therapie der HWI verwendeten Medikamente ausgewählt. Die Verwendung zweier Bakterienarten diente der Kontrolle der gefundenen Ergebnisse; wir fanden quantitative Unterschiede in der Hemmhofgröße, jedoch keine qualitativen Unterschiede im Nachweis des Hemmhofs. Die von BERGMAN et al. (18) nach GROVE und RANDALL (21) ausgewählte *Sarcina-lutea*-Methode wurde wegen der geringen Empfindlichkeit gegenüber Nitrofurantoin und Nalidixinsäure bei uns nicht verwendet; ein Nachweis wäre hierbei erst bei einer Konzentration der Substanzen über 10^3 mcg/ml möglich (17).

3. Besprechung der Ergebnisse

Die fehlende statistische Signifikanz der Unterschiede der Mittelwerte der Rezidive pro Jahr zwischen Nehmern und unregelmäßigen Nehmern steht im Einklang mit der Tatsache,

daß bei der Langzeitbehandlung von manchen Autoren eine geringere Dosis als normal, d.h. weniger als 5mg/kg angegeben wird (10,22), denn bei unregelmäßigen Nehmern ist der durchschnittliche Wirkspiegel ja niedriger als bei den regelmäßigen Nehmern.

Die untersuchten Patienten sind durchwegs Kassenpatienten, da bei der Gruppe der Privatpatienten keine, signifikante Ergebnisse möglich machende Anzahl von Patienten vorhanden war. Durch ELLING et al. (23) konnte durch Beurteilung eines Programms zur Verhütung von rheumatischem Fieber jedoch festgestellt werden, daß weder das Einkommen der Familie noch die Schichtzugehörigkeit das Verhalten bei der Tabletteneinnahme beeinflußten, sodaß also zwischen Privat- und Kassenpatienten kein Unterschied zu erwarten ist.

Die bei BERGMAN et al. (18) und CHARNEY et al.(5) festgestellte, wegen der Diskrepanz der Behandlungszeiträume - bei ihnen nur 10 Tage Medikation mit Penicillin - allerdings nur bedingt vergleichbare Abnahme der Anzahl der Nehmer mit der Behandlungsdauer konnte bei dieser Studie nicht bestätigt werden. Unsere mittlere Behandlungsdauer liegt bei 25 Monaten, die mittlere Anzahl der Behandlungen bei 22. Die mittlere Behandlungsdauer ist bei den Nehmern und den Nichtnehmern nicht unterschieden; die Nichteinnahme ist also nicht durch die längere oder kürzere Behandlungsdauer bestimmt.

Die Art der Krankheit, die subjektive Empfindung des Ausmaßes und ihrer Folgen, spielt bei dem Verhalten der Eltern sicher eine große Rolle. So konnten BERRY et al.(24) zeigen, daß 90% einer Gruppe von Patienten in Kentucky eine angemessene antituberkulöse Therapie befolgten. Dem wird bei uns durch intensive Information in der Sprechstunde sowie durch ein Merkblatt zu den HWI, das die Eltern bekommen, Rechnung getragen.

Die in der vorliegenden Literatur angegebenen Ergebnisse

von Therapiekontrollen differieren sehr stark. Es liegen Ergebnisse zwischen 1% und 82% Nichtnehmern vor. So fanden JACKSON et al.(25) nur 1% Nichtnehmer bei einer Behandlung wegen Streptokokkenpharyngitis, BERRY et al.(24) 10% bei antituberkulöser Therapie. Beide Arbeiten beziehen sich allerdings auf das Verhalten von Patienten in Landpraxen und - wie auch alle anderen Untersuchungen - auf andere Krankheiten als HWI. MOHLER et al.(6) fanden durch Interviews bei Patienten mit streptokokkenbedingten Infekten einen Anteil von 34.3% Nichtnehmern; das Interview ist jedoch - wie schon erwähnt - kein zuverlässiges Mittel zur Untersuchung. BERGMAN et al.(18), GREEN et al.(1) und CHARNEY et al.(5) fanden bei Verwendung der Urinuntersuchung nach der Sarcina-lutea-Methode, die sie jeweils am 9.Tag einer 10-tägigen Behandlung mit Penicillin machten, 82%, 20% und 31% Nichtnehmer. Wegen der Diskrepanz der Medikationsdauer sind die Ergebnisse - ungeachtet ihrer großen Differenz - mit unserem schlecht vergleichbar. BECKER et al.(26) fanden mit einer ähnlichen Untersuchungsmethode wie wir 50.9% Nichtnehmer bei einem Test am 5.Tag nach Verordnung von Medikamenten wegen einer Otitis media.

Als Ergebnis sowohl dieser Arbeit, als auch der Angaben in der Literatur, ist also festzuhalten, daß bei der Beurteilung der Wirksamkeit der Medikamente bei der Langzeitbehandlung die Frage nach der Mitarbeit der Patienten von größter Bedeutung ist.

Zudem rückt die Frage nach der optimalen Vermittlung des Wissens um die Krankheit in den Vordergrund, da GREEN et al.(1) zeigen konnten, daß 65% derjenigen, die die Komplikationen der Krankheit kannten, Tabletten nahmen, dagegen nur 45% derjenigen, die nicht genau über sie Bescheid wußten.

VI. Zusammenfassung

Wir kontrollierten in unserer Arbeit das Einnahmeverhalten von 93 Patienten mit chron.HWI aus dem Patientengut der Urologischen Spezialambulanz der Kinderklinik der Universität München, die unter Langzeit-Antibiotika-Therapie standen. Es konnte unter Verwendung eines mikrobiologischen Tests gezeigt werden, daß nur 30 von ihnen die Medikamente regelmäßig einnehmen, 27 die Medikamente nicht einnehmen und 36 Patienten unregelmäßig Tabletten einnahmen. Weiter konnten wir zeigen, daß mit dem Einnahmeverhalten die Häufigkeit der Rezidive im Behandlungszeitraum zusammenhängt: Nehmer hatten fast um die Hälfte (3.9/Jahr) weniger Rezidive als die Nichtnehmer (7.2/Jahr). Der nicht statistisch signifikante Unterschied zwischen Nehmern und unregelmäßigen Nehmern (4.8/Jahr) läßt darauf schließen, daß auch die einmalige Antibiotikumsgabe täglich wirkungsvoll in der Rezidivprophylaxe eingesetzt werden kann.

VII. Literaturverzeichnis

- (1) Green, J.L., Ray, S.P. and Charney, E.: Recurrence rate of streptococcal pharyngitis related to oral penicillin. *J. Pediat.* 75:292, 1969
- (2) Breese, B.B. and Disney, F.A.: Penicillin in the treatment of streptococcal infections: A comparison of effectiveness of five different oral and one parenteral form. *New Eng. J. Med.*, 259:57, 1958
- (3) Keller, W., Wiskott, A.: *Lehrbuch der Kinderheilkunde*, dritte Auflage; Thieme, Stuttgart 1969, S. 882
- (4) von Harnack, G.-A.: *Kinderheilkunde*, zweite Auflage; Springer, Berlin 1971, S. 337
- (5) Charney, E., Dymun, R., Elredge, D., MacWhinney, J., McNabb, N., Scheiner, A., Sumpter, E. and Iker, H.: How well do patients take oral penicillin? A collaborative study in private practice. *Pediatrics* 40:188, 1967
- (6) Mohler, D.N., Wallin, D.G. and Dreyfus, E.G.: Studies in home treatment of streptococcal disease. *New Eng. J. Med.*, 252:1116, 1955
- (7) Feinstein, A.R., Wood, H.F., Epstein, J.P., Taranta, A., Simpson, R. and Tursky, E.: Controlled study of three methods of prophylaxis against streptococcal infection in population of rheumatic children. *New Eng. J. Med.*, 260:697, 1959
- (8) Betke, K., Lampert, F. und Riegel, K.: *Elementare Pädiatrie*; Thieme, Stuttgart 1974, S. 203
- (9) Thompson, I.M. and Amar, A.D.: Furadantin: A reassessment in the light of excretion studies. *J. Urol.*, 82:387, 1959
- (10) Walter, A.M., Heilmeyer, L., Otten, H. und Plempel, M.: *Antibiotika-Fibel*; Thieme, Stuttgart 1969, S. 135
- (11) Goetz, O., Shirvani, E. und Linzenmeier, G.: Zur Therapie der HWI im Kindesalter. *Fortschr. Med.*, 38:671, 1965
- (12) Kass, E.H.: Bacteriuria and diagnosis of infections of urinary tract: with observations on use of methionine as urinary antiseptic. *Arch Intern. Med.*, 100:709, 1957
- (13) Abott, G.D.: Neonatal bacteriuria: A prospective study in 1460 infants. *Brit. Med. J.*, 1:267, 1972

- (14) Mössner, G., Gaca, A., Thielen, A., Schirmeister, J. und Maurer, H.: Grundlagen für eine gezielte Chemotherapie der chronischen Pyelonephritis. *Urologe* 8:1, 1969
- (15) Höffler, D. und Fliegel, P.: Moderne nephrologische Untersuchungsmethoden: Eine kritische Übersicht. *Dtsch. Med. Wschr.* 97:912, 1972
- (16) Daschner, F., Grau, M., Kölling, A. und Marget, W.: Die Bedeutung nicht signifikanter Keimzahlen bei zuverlässig kontrollierter Therapie chronischer Harnwegsinfektionen. *Mschr. Kinderheilk.* 121:486, 1973
- (17) Harvey, K.J.: Antibacterial activity in urine. *Med. J. Austr.* 1972:1072
- (18) Bergman, A.B. and Werner, R.J.: Failure of children to receive penicillin by mouth. *New Eng. J. Med.* 268:1334, 1963
- (19) Gordis, L., Markowitz, M. and Lilienfeld, A.M.: The inaccuracy in using interviews to estimate patients reliability in taking medications at home. *Med. Care* 7:49, 1969
- (20) Leistyna, J.A. and Macauley, J.C.: Therapy of streptococcal infections. *Amer. J. Dis. Child.* 111:22, 1966
- (21) Grove, D.C. and Randall, W.A.: Assay methods of antibiotics: a laboratory manual. 264pp. New York: Medical encyclopedia 1958 (Antibiotic Monographs, No.2) p.7.
- (22) Bailey, R.R., Roberts, A.P., Gower, P.E. and deWardener, H.E.: Prevention of urinary tract infection with low-dose nitrofurantoin. *Lancet*, 1112, 1971
- (23) Elling, R., Whittemore, R. and Green, M.: Patient participation in pediatric program. *J. Health and Human Behavior* 1:183, 1960
- (24) Berry, D., Ross, A., Huempfer, H. and Deuschle, K.: Self-medication behavior as measured by urine chemical test in domiciliary tuberculous patients. *Am. Rev. Resp. Dis.* 86:1, 1962

- (25) Jackson,H., Cooper,J., Neillinger,W. and Olsen,A.:
Streptococcal pharyngitis in rural practice.
J.Amer.Med.Ass. 197:385, 1966
- (26) Becker,M.H., Drachman,R.H. and Kirscht,J.P.:
Predicting mothers' compliance with pediatric medical
regimens. J.Ped. 81:843, 1972

Mein besonderer Dank anlässlich der Fertigstellung der vorliegenden Dissertation gilt Herrn Prof.Dr.W.Marget, in dessen Abteilung die Arbeit erstellt werden konnte, für die Annahme des Themas. Ebenso danke ich Herrn PD Dr.F.Daschner, unter dessen Anleitung die Arbeit entstand und der mir bei auftretenden Problemen stets hilfreich zur Seite stand.

LEBENS LAUF

Am 27. Juli 1949 wurde ich als einziges Kind des Prokuristen Waldemar Kölling und seiner Ehefrau Waltraud in Dresden geboren.

Nach Besuch der Volksschule Geretsried und des Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Gymnasiums Bad Tölz legte ich hier 1968 das Abitur ab.

Im Wintersemester 1968 begann ich das Medizinstudium in München, wo ich im Frühjahr 1971 auch die Ärztliche Vorprüfung bestand.

Nach Famulaturen im Bezirkskrankenhaus Haar und dem Städtischen Krankenhaus in Bad Tölz begann ich im April 1972 meine Dissertation bei Dr. Daschner in der mikrobiologischen Abteilung der Kinderklinik der Universität München unter der Leitung von Prof. Dr. W. Marget.

Im Februar 1973 verstarben meine beiden Eltern an den Folgen eines schweren Verkehrsunfalles.

Nach einer weiteren Famulatur in der I. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing meldete ich mich im Frühjahr 1974 zur Ärztlichen Prüfung, die ich am 20.6.1974 mit der Note "sehr gut" bestand.

Im November 1974 heiratete ich die Volksschullehrerin und Psychologiestudentin Rosmarie Irlbeck.

Seit Februar 1975 leiste ich den chirurgischen Teil meiner Medizinalassistentenzeit in der I. Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing ab.

